

## O PAPEL DA POLIURETANA DE MAMONA COMO SUBSTITUTO DO ENXERTO ÓSSEO AUTÓGENO EM COELHOS

### THE ROLE OF THE RICIN POLYURETHANE AS SUBSTITUTE OF THE BONE AUTOGENOUS GRAFT IN RABBITS

José Wilson Jacques<sup>1</sup>; Djalma José Fagundes, TCBC-SP<sup>2</sup>; Arthur Silveira de Figueiredo<sup>3</sup>; Celso Massaschi Inouye, TCBC-MS<sup>4</sup>; Rafael Perez Scapulatempo<sup>5</sup>; Maria Cristina Pita Sassioto<sup>6</sup>

**RESUMO: Objetivo:** Verificar em animal de experimentação (coelho) a integração da poliuretana de mamona, aplicada na forma de biomassa moldável, como alternativa biológica para substituir o enxerto ósseo autógeno. **Método:** Foram utilizados vinte coelhos da raça Nova Zelândia submetidos a um defeito padrão condilar femoral, com dimensões de 6x10mm, e implantação de enxerto ósseo autógeno em um dos lados e poliuretana de mamona no outro, de forma aleatória. Os animais foram observados por período de 45 e 90 dias. Aos resultados da avaliação dos aspectos macro e microscópicos aplicaram-se testes estatísticos de McNemar, Fisher, "t" de Student e quiquadrado ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Na análise macroscópica, a presença de fratura femoral não foi significante em nenhum dos grupos. Em 100% dos enxertos ósseos autógenos houve a presença de cicatrização cortical ( $p = 0,0010$ ), tanto aos 45 quanto aos 90 dias, enquanto nos fêmures que receberam poliuretana esta cicatrização estava ausente aos 45 dias. Em relação à presença do tecido ósseo maduro na zona de transição entre o implante e o osso receptor, a observação microscópica mostrou que ele estava completamente ausente, aos 45 dias. Aos noventa dias ele estava presente em todos os animais que receberam enxerto ósseo autógeno ( $p = 0,0010$ ) e em nenhum dos que receberam poliuretana de mamona, que mostravam a presença apenas de tecido ósseo imaturo. **Conclusões:** Concluiu-se que a poliuretana de mamona integra-se ao osso receptor mais lentamente que o enxerto ósseo autógeno. No entanto a proposta do uso de uma massa moldável, para preencher a falha óssea, mostrou-se factível e promissora na pesquisa do polímero de mamona como substituto ósseo biológico.

**Descritores:** Transplante ósseo; Poliuretana; Rícino; Coelhos.

## INTRODUÇÃO

A regeneração de defeitos ósseos com perda de substância, resultantes de traumas ou doenças, permanece como um desafio terapêutico em ortopedia porque o rápido crescimento de tecido conjuntivo impede ou dificulta a formação de tecido ósseo novo entre os limites da lesão, e a alteração morfofuncional resultante do processo regenerativo pode levar à necessidade de vários procedimentos operatórios para sua adequada correção<sup>1, 2</sup>.

O objetivo primordial do tratamento cirúrgico é o preenchimento do defeito com material que possa promover osteoindução e/ou osteocondução, e a conseqüente osteogênese reparativa. No estágio atual do conhecimento, é consenso que o osso autógeno é o material mais adequado para atingir esse objetivo. A sua integração aos tecidos vizinhos e sua capacidade de osteogênese têm-se mostrado superiores a numerosos outros materiais utilizados com o mesmo propósito<sup>3</sup>.

Assim, a procura de um material substituto do osso autógeno continua sendo um desafio. O substituto ou implante ósseo ideal não deve causar modificação física no tecido, deve ser quimicamente inerte, não deve causar reação alérgica ou tipo corpo estranho, além de poder ser obtido na

quantidade e forma necessárias para preencher o defeito ósseo<sup>4,5</sup>.

Um polímero derivado do óleo de mamona, ou óleo de rícino, sintetizado pelo Departamento de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros da Universidade de São Paulo (Campus São Carlos) tem sido estudado como material de implante em tecidos vivos, particularmente o osso. Os polímeros de poliuretana, por apresentarem resistência mecânica à deformação e ruptura, resistência à abrasão e inatividade química, têm experimentado um crescente aumento nas aplicações como biomaterial<sup>6-15</sup>.

Os trabalhos mostraram que a integração da poliuretana de mamona depende de uma série de fatores, inclusive da sua forma de preparação e a conseqüente forma física final para o implante. A polimerização do composto, dentro ou fora do sítio de implante pode gerar diferenças importantes na sua futura integração<sup>8,10,11,14,15</sup>.

A proposta da pesquisa foi investigar o uso da poliuretana de mamona preparada na forma de uma biomassa moldável a um defeito padrão, diferente das referências encontradas em que a poliuretana é polimerizada fora do sítio operatório e só então aplicada em seu estado sólido para preencher o defeito.

1. Professor do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFMS.

2. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da UNIFESP-EPM.

3. Chefe de Serviço de Ortopedia e Traumatologia da UFMS.

4. Professor Titular do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFMS.

5. Professor Titular de Anatomia Patológica da UFMS.

6. Professor Substituto de Propedêutica e Semiologia da UFMS.

Recebido em 14/05/2003

Aceito para publicação em 20/04/2004

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina - UNIFESP – EPM, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental e na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Departamento de Clínica Cirúrgica, Serviço de Ortopedia e Traumatologia.

## MÉTODO

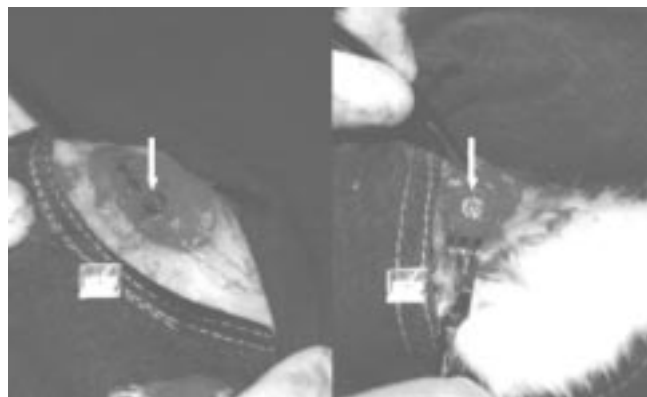
O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina e ratificado pela Comissão de Pesquisa da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFMS.

Vinte coelhos da linhagem Nova Zelândia, albinos, machos, três a seis meses de idade, peso entre 2.200 e 3.000g, foram distribuídos em Grupos I e II, com seguimentos de 45 e 90 dias, respectivamente.

Os procedimentos operatórios seguiram método padronizado para a confecção de um defeito padrão em côndilos femorais de coelhos<sup>1,2</sup>. A retirada de um cilindro ósseo (6x10mm) deixa uma cavidade que será preenchida posteriormente por osso autógeno ou pelo polímero, alternadamente em ambos os lados, em cada grupo de observação.

A preparação do polímero se faz misturando, de maneira asséptica, 20mL do polioli (fração líquida 1) com 20g de carbonato de cálcio (fração pó) por um período de aproximadamente 2 minutos, até o produto tornar-se homogêneo. A seguir, acrescenta-se 20mL do pré-polímero (fração líquida 2), e continua-se a homogeneização do produto por aproximadamente 5 minutos até atingir o estado manipulável de biomassa.

De maneira aleatória, o defeito padrão de um dos lados recebeu o próprio cilindro ósseo retirado e o do outro lado foi preenchido com a biomassa de poliuretana de mamona (Figura 1).



**Figura 1** – À esquerda: Defeito padrão (seta) medindo 6mm de diâmetro e 10mm de profundidade, em côndilo femoral lateral. À direita: Defeito padrão preenchido com poliuretana de mamona (seta).

Aguardou-se um período de aproximadamente 15 minutos até a biomassa atingir o endurecimento que caracteriza seu estado plástico, para proceder-se ao fechamento da cápsula articular, do plano muscular e da tela subcutânea em plano único com pontos simples, separados, com fio de catgut 3.0, e da pele com pontos simples, separados, com fio monofilamentado de poliamida 4.0.

As feridas operatórias foram deixadas descobertas e os membros operados não receberam nenhum tipo de imobilização externa.

Uma dose única de tetraciclina (0,2g.mL<sup>-1</sup>) na concentração de 20mg.Kg<sup>-1</sup> de peso foi aplicada por via intramuscular, como profilaxia antibiótica.

Para a recuperação anestésica, os coelhos foram devolvidos às suas gaiolas permanecendo envoltos pelos panos operatórios para evitar perda de calor corporal. Foi permitido aos coelhos, ração e água à vontade e apoio imediato dos membros operados. Durante o período de pós-operatório os animais ficaram confinados individualmente em gaiolas metálicas adequadas para a espécie.

Após períodos de observação de 45 e 90 dias os animais receberam injeção intramuscular de pentobarbital sódico, na dose de 60mg.Kg<sup>-1</sup>, provocando o óbito. Ambos membros posteriores foram desarticulados no quadril e os fêmures dissecados.

Os tecidos moles conectores com a tíbia seccionados e a área condilar do procedimento operatório foi observada em relação à integridade óssea e cicatrização do acesso operatório.

Foram realizadas radiografias (Aparelho Siemens® de 750.000Å, colimador de raio horizontal com distância de foco fixa em 1000mm, com 43KV e tempo de exposição de 0,10s com 100mA), em posicionamento ântero-posterior e látero-lateral, e a ausência de halo de radiotransparência circundando o enxerto ósseo e/ou o implante de poliuretana de mamona foi considerada consolidação óssea.

Em seguida as peças foram imersas em frascos hermeticamente fechados, individuais, com formol tamponado a 10% e enviados para o processamento histológico. Para a análise microscópica foi observado em microscópio óptico (marca Zeiss®, modelo Standard 25 acoplado a um conjunto para fotomicrografia marca Zeiss® modelo MC80) o tipo de tecido na transição do implante com o osso receptor. A presença de tecido ósseo indicou integração microscópica do enxerto e/ou implante.

## RESULTADOS

Todos os animais ganharam peso no decorrer do experimento e não foi observado nenhum óbito entre os animais da amostra.

Na observação macroscópica, a presença de fratura femoral correspondeu à perda da integridade óssea e a identificação do local de acesso operatório indicava uma cicatrização incompleta da cortical óssea externa.

Pela análise estatística dos resultados da observação macroscópica, a presença de fratura femoral não foi estatisticamente significante entre o enxerto ósseo autógeno (25%) e a poliuretana de mamona (10%), tanto aos 45 quanto aos 90 dias (Tabela 1). Essas fraturas podem ter ocorrido pelo tamanho do defeito provocado e pelo fato de não ter havido imobilização pós-operatória, com permissão de deambulação imediata nas gaiolas metálicas.

Em 100% dos enxertos ósseos autógenos houve a presença de cicatrização cortical (p = 0,0010), tanto aos 45 quanto aos 90 dias, enquanto nos fêmures que receberam poliuretana esta cicatrização estava ausente aos 45 dias (Tabela 2). A expansão da biomassa após polimerização pode ter-se constituído em obstáculo à reconstituição centrípeta da cortical óssea, o que não aconteceu com os enxertos ósseos.

**Tabela 1** – Observação macroscópica da presença de fratura femoral nos coelhos dos grupos I e II, com defeito padrão preenchido com enxerto ósseo autógeno ou poliuretana de mamona.

GRUPO	Enxerto ósseo autógeno			Poliuretana de mamona		
	presente	ausente	%	presente	ausente	%
I	3	7	30,0	0	10	0,0
II	2	8	20,0	2	8	20,0
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>25,0</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>10,0</b>
<b>Teste exato de Fisher</b>			<b>Teste exato de Fisher</b>			
p=0,5000			p=0,2368			

Nas incidências radiológicas padronizadas (ântero-posterior e látero-lateral) a presença de um halo de radiotransparência circunjacente ao implante indicava a presença de um tecido não calcificado. Em 100% dos enxertos ósseos autógenos houve a presença de cicatrização cortical ( $p = 0,0010$ ), tanto aos 45 quanto aos 90 dias, enquanto nos fêmures que receberam poliuretana esta cicatrização estava ausente aos 45 dias (Tabela 3).

Assim, a calcificação do tecido circunjacente ao implante que promove o desaparecimento da interface radiotransparente foi significativamente maior com 90 dias no grupo do enxerto ósseo autógeno ( $p = 0,0010$ ) (Tabela 4). Na comparação entre os grupos de implantes, a consolidação no grupo do enxerto ósseo autógeno foi maior que no grupo da poliuretana de mamona, o que provavelmente decorreu da avascularidade do implante de poliuretana de mamona, em concordância com os resultados de Cavallieri *et al*<sup>13</sup>.

Em relação à presença do tecido ósseo maduro na zona de transição entre o implante e o osso receptor, a observação microscópica mostrou que ele estava completamente ausente, aos 45 dias. Aos noventa dias, ele estava presente em todos os animais que receberam enxerto ósseo autógeno ( $p = 0,0010$ ) e em nenhum dos que receberam poliuretana de mamona, que mostravam a presença apenas de tecido ósseo imaturo.

## DISCUSSÃO

Os materiais de origem biológica, conhecidos como biomateriais, vêm tendo um uso crescente, nas últimas décadas, principalmente na confecção de próteses e órteses<sup>6-14</sup>.

Na ortopedia, o uso de biomaterial para estimular a osteoindução e/ou osteocondução, no tratamento de fraturas

ósseas com perda de substância, é uma prática que ainda está à procura de uma solução adequada. Os diferentes materiais usados possuem limitações na sua aplicação, na sua integração com os tecidos vizinhos e na sua resistência e/ou durabilidade<sup>3-5</sup>.

Dentre os biomateriais destacam-se os polímeros de poliuretana. Estes são formados pela combinação de duas unidades químicas diferentes (poliol e diisocianato) que se alternam na cadeia. Estruturalmente, o óleo de mamona é um poliéster, possuindo três moléculas do ácido 12-hidroxi-oleico (ácido ricinoleico), sendo que cada uma delas apresenta um grupo hidroxila no carbono 12. É considerado um poliol natural por conter três hidroxilas passíveis de serem utilizadas na síntese de poliuretanas<sup>8-10</sup>.

A reação de pré-polymerização para a formação da poliuretana é feita entre um diisocianato e um poliol, de modo a deixar os grupos isocianatos livres no produto final. O pré-polímero é um líquido viscoso com menor reatividade do que o diisocianato de partida. A reação final com o pré-polímero para a formação da poliuretana pode ser feita com um diol, diamina ou ainda um poliol<sup>8-10</sup>.

A poliuretana derivada do óleo de mamona (*Ricinus communis*), apresenta uma fórmula molecular que tem mostrado compatibilidade com os tecidos vivos, apresentando aspectos favoráveis de processabilidade, flexibilidade de formulação, versatilidade de temperatura de cura e controle do pico exotérmico na transição líquido-gel, excelentes propriedades estruturais, ausência de emissão de vapores tóxicos, bom poder de adesão e baixo custo<sup>8,10</sup>. Leva à formação de um composto com baixo índice de resíduos e grande gama de estruturas físicas, dando margem a variações de resistência, densidade, consistência e porosidade, que permitiriam variações no processo de osteocondução<sup>8,10</sup>.

**Tabela 2** – Observação macroscópica da presença de cicatrização da cortical óssea lateral do cõndilo femoral nos coelhos dos grupos I e II, com defeito padrão preenchido com enxerto ósseo autógeno ou poliuretana de mamona.

GRUPO	Enxerto ósseo autógeno			Poliuretana de mamona		
	presente	ausente	%	presente	ausente	%
I	0	0	0,0	0	0	0,0
II	10	0	100,0	10	0	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>50,0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>50,0</b>
<b>Teste de McNemar</b>			<b>Teste de McNemar</b>			
p=0,0010			p=0,0010			

**Tabela 3** – Observação radiológica da presença de consolidação óssea lateral do enxerto ósseo autógeno ou poliuretana de mamona, nos coelhos dos grupos I e II.

GRUPO	Enxerto ósseo autógeno			Poliuretana de mamona		
	presente	ausente	%	presente	ausente	%
I	0	0	0,0	8	0	80,0
II	10	0	100,0	2	0	20,0
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>50,0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>50,0</b>
<b>Teste de McNemar</b> p=0,0010			<b>Teste de McNemar</b> p=0,2500			

A polimerização é uma reação química exotérmica discreta (42-45°C) e em contato com o meio líquido há aumento de volume por reação primária com a água. Como a substância básica do polímero é o óleo de rícino, um ácido graxo que se comporta como um lipídeo, a sua degradação ocorre por um mecanismo de lipólise<sup>8,10</sup>.

O acréscimo de carbonato de cálcio à mistura tem o duplo propósito de conferir maior porosidade à mistura e visibilidade aos raios-X<sup>10,11</sup>.

A poliuretana é fornecida comercialmente em dois frascos separados, identificados como A e B, ambos esterilizados por radiação gama. O frasco A contém o pré-polímero (DPMDC) e o frasco B contém o óleo de mamona purificado (poliéster) em volume adequado para obter uma mistura que resulte em um composto rígido, sólido com porosidades<sup>8,10</sup>. Na dependência da preparação dos componentes A e B, pode-se obter misturas de diferentes consistências: elástica como borracha de silicone e rígida como cimento acrílico<sup>8,10</sup>.

O preparo da mistura utilizando 20mL do polioli (fração líquida) com 20g de carbonato de cálcio, e a seguir, acrescentando o pré-polímero (fração líquida), leva à obtenção de uma massa pastosa, maleável e moldável, após cerca de 5 minutos de homogeneização<sup>8,10</sup>.

A massa obtida possibilitou o fácil preenchimento da cavidade cilíndrica óssea, compactando-a e obturando o defeito padrão realizado no côndilo femoral do coelho. A maleabilidade e plasticidade da mistura permitiram que o preenchimento do defeito fosse total, sem falhas ou formação de cavidades. O procedimento foi manual, sem necessidade de uso de instrumental para impactação.

Após 15 minutos, a polimerização da biomassa resultou num produto endurecido de aspecto “borrachóide” que ficou perfeitamente encaixado às paredes do defeito ósseo,

devido uma discreta expansão de seu volume. Verificado que a biomassa não ultrapassou as bordas do defeito, ficando rente à cortical, foram fechados os planos anatômicos da ferida operatória.

A vantagem da obtenção da massa maleável foi permitir o preenchimento total da falha óssea, preenchendo-a ou obturando-a como fazem os odontólogos na correção das cáries dentárias<sup>9</sup>. Pela expansão da mistura antes de sua polimerização total e atingir o estado final de endurecimento, permitiu a impactação da mesma no defeito, sem a necessidade de realizar manobras de retenção<sup>8,10</sup>.

Transportando para a prática médica, onde os defeitos ósseos são de volumes variados, a utilização da mamona maleável poderá permitir um fácil e amplo preenchimento, garantindo uma continuidade física entre as bordas da lesão óssea.

A poliuretana também tem a vantagem de sua polimerização ter uma baixa exotermia (40-45°C) enquanto os outros polímeros têm reações exotérmicas que atingem 50-100°, o que provoca necrose celular do tecido ósseo<sup>8,10</sup>.

Os resultados foram similares a outros trabalhos<sup>2,6,8,10</sup> após implante de cilindros de poliuretana de mamona em coelhos, com observação, por exame histológico quarenta dias após o procedimento operatório, de crescimento fibroblástico progressivamente substituído por tecido ósseo, ao redor dos cilindros implantados, não encontrando sinais de processo inflamatório.

Houve também concordância dos resultados com as observações de Ohara *et al.*<sup>7</sup>, onde com quarenta dias havia uma reação fibrosa ao redor do implante, tipo pseudoencistamento, que evoluiu em neoformação óssea, demonstrando ser a poliuretana um polímero que não dispõe

**Tabela 4** – Observação histológica da integração do enxerto ósseo autógeno ou poliuretana de mamona pelo osso receptor, nos coelhos dos grupos I e II.

GRUPO	Enxerto ósseo autógeno			Poliuretana de mamona		
	presente	ausente	%	presente	ausente	%
I	0	0	0,0	0	0	0,0
II	0	10	0,0	10	0	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>0,0</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>50,0</b>
<b>Teste de McNemar</b> p=0,0010						

ao aparecimento de reação granulomatosa tipo corpo estranho, quando em implantação óssea.

O estudo radiológico mostrou que a integração do polímero é menor que o osso autógeno porém apresentou compatibilidade de achados com outros trabalhos que usaram outra técnica de aplicação do polímero.

A análise global dos resultados mostra que a poliuretana de mamona tem uma capacidade de integração ao tecido ósseo, quando utilizado como implante para preencher uma falha óssea.

A polimerização “in loco”, na própria falha óssea não mostra sinais de comprometimento necrótico (pela reação exotérmica). Não houve sinais de retardo da reparação ou aparecimento de foco inflamatório mais exuberante, quando comparado ao enxerto autógeno.

A preparação e aplicação da mistura como proposto na pesquisa, levou a formação de um implante que preencheu completamente a falha óssea, sem deixar cavidades e bem

impactado, já que não ocorreu mobilidade do implante. O biomaterial, entretanto, quando comparado com o enxerto autógeno, mostra que a integração é mais lenta e incompleta nos tempos estudados.

Outros estudos que possam adequar uma paridade da biomassa à resistência do implante final, é uma linha a ser pesquisada. A associação de drogas, fatores hormonais ou eletrolíticos, locais ou sistêmicos, que possam modular o processo de reparação óssea também são passíveis de pesquisa para contribuir para uma maior integração do biomaterial.

O estudo morfológico comparativo demonstrou que o implante de poliuretana de mamona integra-se ao osso receptor de modo mais lento e incompleto que o enxerto ósseo autógeno no seguimento de quarenta e cinco e noventa dias. No entanto, a proposta do uso de uma massa moldável, para preencher a falha óssea, mostrou-se factível e promissora na pesquisa do polímero de mamona como substituto ósseo biológico.

## ABSTRACT

**Background:** The aim was to verify the integration of the castor oil plant polyurethane, applied in the form of handmade biomass, as a biological alternative substitute of the autogenous bone graft in rabbits. **Methods:** Twenty rabbits (New Zealand) were submitted to a standard femoral condylar defect, with dimensions of 6x10mm, and randomly assigned for implantation of autogenous bone graft in one side and castor oil plant polyurethane in the other. The animals were observed for a period of 45 and 90 days. Evaluation of the macro and microscopic studies were analysed with statistical tests ( $p < 0.05$ ). **Results:** Macroscopic analysis showed that the presence of femoral fractures were not significant in both groups. In all autogenous bone grafts there were the presence of cortical healing ( $p = 0.0010$ ), at 45 and at 90 days, while in the femurs that received polyurethane, this healing was absent at 45 days. Regarding the presence of ripe bone in the transition area between the implant and the receiving bone, the microscopic observation showed that it was completely absent, at 45 days. At 90 days, it was present in all animals that received autogenous bone graft ( $p = 0.0010$ ) and in none of those who received polyurethane of castor oil plant, showing the presence of only immature bone. **Conclusions:** Castor oil plant polyurethane becomes complete to the receiving bone in a slower fashion than autogenous bone graft. However the proposal for the use of a handmade biomass to fill out the bone flaw, was shown feasible and promising in the research of the castor oil plant polymer as biological bone substitute.

**Key Words:** Bone transplantation; Polyurethane; Ricinus; Rabbits.

## REFERÊNCIAS

1. Figueiredo AS, Takita LC, Goldenberg S - Comparação entre a hidroxiapatita porosa de coral e o enxerto ósseo autógeno em coelhos. Acta Cir Bras, 1998, 12(2):84-8.
2. Figueiredo AS - Estudo morfológico comparativo entre implantes de osso bovino desvitalizado, hidroxiapatita de coral, poliuretana de mamona e enxerto ósseo bovino autógeno, em coelhos. Dissertação (Doutorado em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental). São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 2000, 75 p.
3. Tsonis PA - Regenerative biology: the emerging field of tissue repair and restoration. Differentiation, 2002, 70(8):397-409.
4. Zheng L, Wang Q - The current situation and future of extracellular matrix materials bone tissue engineering. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2001, 18(3):470-474.
5. Scales J - Tissue reaction to synthetic materials. Proc R Soc Med, 1953, 46:674-679.
6. Kojima KE, Ohara GH, Rossi JC, et al. - Estudo experimental da biocompatibilidade do polímero poliuretana da mamona implantada intra-óssea e intra-articular em coelhos. Ricinus, 1994, 2:1-4.
7. Ohara GH, Kojima KE, Rossi JC, et al. - Estudo experimental da biocompatibilidade do polímero poliuretano da mamona implantado intra-óssea e intra-articular em coelhos. Acta Ortop Bras, 1995, 3(2):62-68.
8. Ignácio H - Utilização do cimento derivado do polímero da mamona no preenchimento de falha óssea. Estudo experimental em coelhos. Dissertação (Mestrado). Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1995, 71p.
9. Carvalho TL, Araújo CA, Teófilo JM, et al. - Histologic and histometric evaluation of rat alveolar wound healing around polyurethane resin implants. Int J Oral Maxillofac Surg, 1997, 26(2):149-152.
10. Ignácio H, Mazzer N, Barbieri CH, et al. - Uso da poliuretana derivada do óleo de mamona para preencher defeitos ósseos diafisários segmentares do rádio. Estudo experimental em coelhos. Rev Bras Ortop, 1997, 32:815-821.
11. Kharmandayan P - Observação sobre a superfície de interface entre osso e implantes de poliuretano com e sem carbonato de cálcio. Estudo experimental em coelhos. Dissertação (Doutorado em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental). São Paulo, Universidade Federal de São Paulo. 1997, 65 p.

12. Andrade AM, Silva SMC, Pereira LRS - Avaliação do tratamento cirúrgico das fraturas patológicas utilizando endopróteses não convencionais. GAPTO [serial on line] 1998. [acesso em 06 jun. 1999].Disponível em <http://www.gapto.com.br>.
13. Cavallieri I, Sá Lima JR, Gomes MF - Estudo do processo de reparação óssea entre implantes de polímero de mamona, resina acrílica termicamente ativada e cimento ósseo em tíbias de coelhos. BCI, 2001, 8:6470.
14. Rezende CM, Silva MC, Laranjeira MG, et al. - Estudo experimental do poliuretano de óleo de mamona como substituto parcial do tendão calcâneo comum de coelhos. Arq Bras Méd Vet Zootec, 2001, 53:695-700.
15. Silva MJA, Tavano O, Guimarães SAC, et al. - Estudo do comportamento do tecido ósseo frente ao implante do polímero de mamona em raios de coelhos, pela análise quantitativa das radiopacidades nas imagens radiográficas convencionais. Rev Fac Odontol Bauru, 1997, 5:69-77.

Endereço para correspondência:  
Djalma José Fagundes  
Rua Came, 242/ conj. 33 – 3º andar  
Mooca  
03121-020 – São Paulo - SP  
E-mail : [djfagundes.dcir@epm.br](mailto:djfagundes.dcir@epm.br)